

## Adenda de COVID-19

11.<sup>a</sup>  
edición

# Manual CTO de Medicina y Cirugía

### Autores

Mario Fernández Ruiz  
Víctor Quirós González

## NOTA

La medicina es una ciencia sometida a un cambio constante. A medida que la investigación y la experiencia clínica amplían nuestros conocimientos, son necesarios cambios en los tratamientos y la farmacoterapia. Los editores de esta obra han contrastado sus resultados con fuentes consideradas de confianza, en un esfuerzo por proporcionar información completa y general, de acuerdo con los criterios aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, debido a la posibilidad de que existan errores humanos o se produzcan cambios en las ciencias médicas, ni los editores ni cualquier otra fuente implicada en la preparación o la publicación de esta obra garantizan que la información contenida en la misma sea exacta y completa en todos los aspectos, ni son responsables de los errores u omisiones ni de los resultados derivados del empleo de dicha información. Por ello, se recomienda a los lectores que contrasten dicha información con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se aconseja revisar el prospecto informativo que acompaña a cada medicamento que deseen administrar, para asegurarse de que la información contenida en este libro es correcta y de que no se han producido modificaciones en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para la administración. Esta recomendación resulta de particular importancia en relación con fármacos nuevos o de uso poco frecuente. Los lectores también deben consultar a su propio laboratorio para conocer los valores normales.

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, su tratamiento informático, la transmisión de ningún otro formato o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro y otros medios, sin el permiso previo de los titulares del *copyright*.

© CTO EDITORIAL, S.L. 2020

Diseño y maquetación: CTO Editorial

C/ Albarracín, 34; 28037 Madrid

Tfno.: (0034) 91 782 43 30 - Fax: (0034) 91 782 43 43

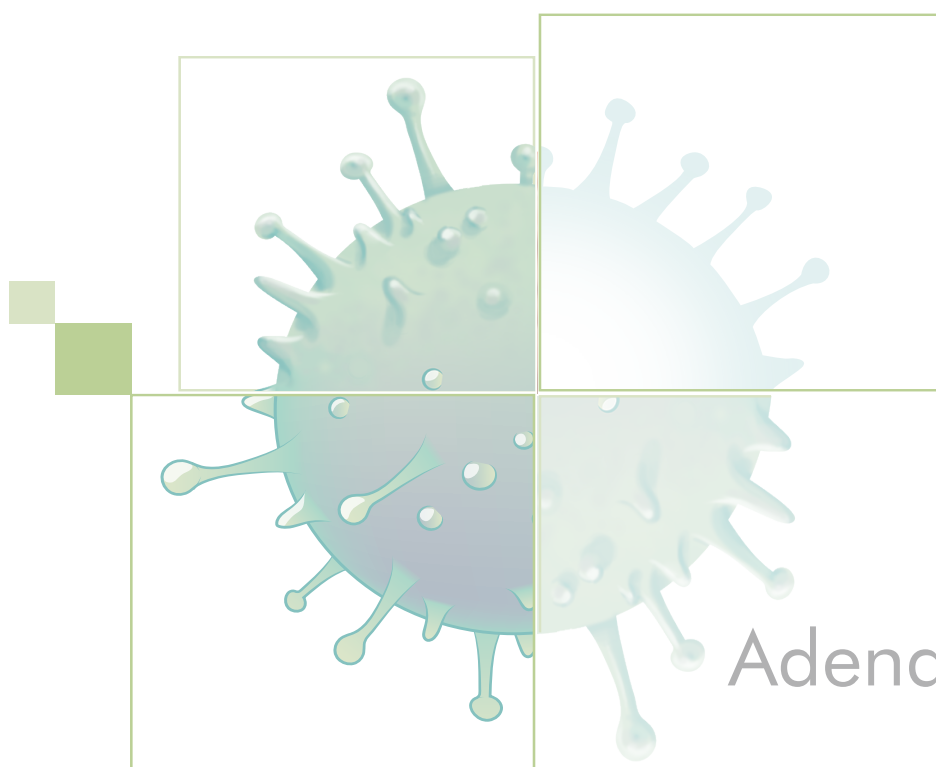
E-mail: [ctoeditorial@ctoeditorial.com](mailto:ctoeditorial@ctoeditorial.com)

Página Web: [www.grupocto.es](http://www.grupocto.es)

ISBN obra completa: 978-84-17861-76-6

ISBN Neurología y neurocirugía: 978-84-17861-67-4

Depósito legal: M-23234-2019



## Adenda de COVID-19

11.<sup>a</sup>  
edición

# Manual CTO de Medicina y Cirugía

# Índice

## 01. COVID-19: Aspectos virológicos, clínicos y terapéuticos..... 1

*Mario Fernández Ruiz*

- 1.1. Taxonomía y origen.....1
- 1.2. Aspectos virológicos ..... 1
- 1.3. Manifestaciones clínicas .....2
- 1.4. Diagnóstico .....4
- 1.5. Tratamiento .....5

## 02. COVID-19: Actualización desde la óptica preventivista/salubrista..... 7

*Víctor Quirós González*

- 2.1. Epidemiología y mecanismos de transmisión del SARS-CoV-2.....7
- 2.2. Fundamentos de Salud Pública: vigilancia epidemiológica y rastreo de contactos.....9
- 2.3. Vacunas frente al SARS-CoV-2..... 10

## Bibliografía..... 12







## 1.1. Taxonomía y origen

El coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* o SARS-CoV-2) pertenece a la subfamilia *Orthocoronavirinae*, género *Coronavirus* y subgénero *Sarbecovirus* (beta-coronavirus), y dentro de ellos al clado o linaje 2b. Los primeros casos de infección por el SARS-CoV-2 fueron comunicados el 31 de Diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, en la provincia china de Hubei. Es el agente etiológico de la enfermedad por coronavirus 2019 (*coronavirus disease 2019* o COVID-19), término oficialmente establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de Febrero. Al igual que el resto de los coronavirus humanos, el SARS-CoV-2 tiene un origen zoonótico y se cree que deriva de algún coronavirus del murciélago de herradura (*Rhinolophus affinis*) capaz de cruzar la barrera de especie, aunque no existe evidencia de transmisión directa entre el murciélago y el hombre. El reservorio animal intermediario aún no ha sido identificado, si bien se especuló inicialmente con la posible implicación del pangolín.

## 1.2. Aspectos virológicos

### Aspectos genéticos y estructurales

El genoma del SARS-CoV-2 está formado por un ARN monocatenario de unos 30.000 nucleótidos organizados en una serie de marcos de lectura abierta (*open reading frame* u ORF), que codifican 16 proteínas no estructurales y 4 proteínas estructurales. Este genoma presenta una homología global del 79,5% con el del SARS-CoV que apareció en China a finales de 2002 (llegando al 94% entre los genes implicados en la replicación viral). Los coronavirus presentan mecanismos enzimáticos de corrección de errores en el proceso de replicación de sus ácidos nucleicos menos eficaces que los virus ADN (aunque mejores, en cualquier caso, que los presentes en otros virus ARN), por lo que la tasa de mutaciones espontáneas es relativamente elevada (1 por  $10^6$  aproximadamente). Se han descrito más de 150 variantes genéticas del SARS-CoV-2, algunas de las cuales difieren entre sí en un único nucleótido. La presencia de una delección de 382 nucleótidos ( $\Delta 382$ ), que impide la transcripción del ORF8, parece asociarse en algunos estudios a una menor gravedad clínica. Sin embargo, hasta el momento no ha podido establecerse de forma concluyente diferencias en la infectividad o patogenicidad entre las diversas variantes genéticas circulantes.

Estructuralmente el SARS-CoV-2 es un virus esférico con una envuelta de bicapa lipídica y una serie de proteínas estructurales (Figura 1):

- **Glucoproteína S** (*spike* o espícula): interviene en la entrada del virus dentro de la célula diana tras su unión con el receptor en la superficie celular.
- **Proteína E** (*envelope* o envuelta): forma un canal iónico multimérico (viroporina).
- **Proteína M** (membrana): es la proteína mayoritaria e interviene en el ensamblaje y la formación de la envoltura de las partículas víricas maduras.
- **Proteína N** (nucleocápside): está en contacto directo con el ARN.

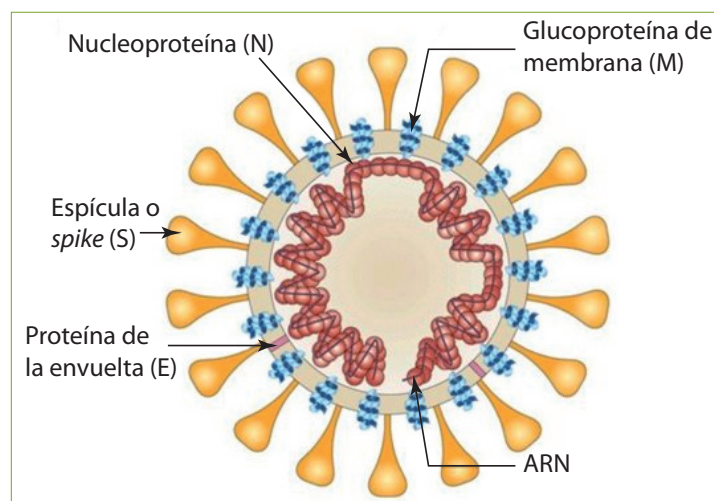


Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2

La glucoproteína S está constituida de dos subunidades (S1 y S2) y conforma una serie de homotrimeros de 180 kDa que se insertan en la envuelta lipídica, desempeñando un papel fundamental en la entrada del SARS-CoV-2 en las células del huésped. La subunidad S1 contiene el extremo amino-terminal de la proteína y la región denominada “dominio de unión al receptor” (*receptor binding domain* o RBD), que se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (*angiotensin converting enzyme 2* o ACE2) expresada en la superficie de las células del epitelio del tracto respiratorio (entre otras). Por ese motivo la región RBD constituye uno de los epítomos inmunodominantes en la respuesta inmune protectora humoral y celular. La afinidad de la región RBD por el receptor ACE2 es mayor en el SARS-CoV-2 que en el SARS-CoV. La expresión del ACE2 en los diversos tipos celulares y tejidos es el principal determinante, por tanto, del tropismo viral. La subunidad S2, por su parte, es responsable de la fusión entre la envuelta viral y la membrana plasmática de la célula diana. En el proceso de fusión y entrada es fundamental la escisión o clivaje de la proteína S a lo largo de los sitios difásicos de arginina por parte de ciertas proteasas del huésped (proteasa de serina transmembrana 2 o TMPRSS2 y furina), tras lo que tiene lugar la internalización viral por endocitosis con la ACE2 en el epitelio pulmonar. Una vez que

el genoma se encuentra en el citoplasma de la célula entra en acción la ARN polimerasa dependiente de ARN del SARS-CoV-2 para generar, en último término, nuevas partículas virales. Cabe resaltar, por tanto, que el material genético del virus no se introduce en el núcleo de la célula, a diferencia de otros virus de ARN monocatenario como el VIH.

## Coronavirus estacionales

Los coronavirus estacionales son una de las causas más frecuentes de catarro común, después de los rinovirus, y circulan fundamentalmente durante los meses de invierno. En este grupo figuran los alfa-coronavirus **229E** y **NL64** y los beta-coronavirus **HKU1** y **OC43**. En pacientes inmunodeprimidos pueden ocasionar cuadros de neumonía.

## SARS y MERS

La epidemia de **SARS-CoV** se originó en la región de Guangdong, al sur de la China, en Noviembre de 2002 y su diseminación fue especialmente dramática en algunas zonas del país, como Hong Kong. Al igual que el SARS-CoV-2, se cree que el SARS-CoV tuvo su origen en los murciélagos de herradura. Las manifestaciones clínicas son similares a las de la COVID-19, si bien la mortalidad comunicada es superior (próxima al 10%). Al margen de su epicentro en China se detectaron casos secundarios en Canadá, Vietnam, Singapur, Estados Unidos y el Reino Unido, entre otros países. El número total de casos diagnosticados superó los 8.000. A mediados de la primavera de 2003 la epidemia comenzó a declinar debido a la implementación de un conjunto de medidas (basadas, entre otras, en el control veterinario de las civetas, que actúan como hospedadores intermediarios), aunque no puede descartarse el impacto del cambio estacional. No existe en el momento actual circulación del SARS-CoV, y no se han vuelto a detectar casos desde el 2004.

El síndrome respiratorio de Oriente Medio (*Middle East respiratory syndrome* o MERS) es una enfermedad respiratoria causada por el **MERS-CoV**, un beta-coronavirus como el SARS-CoV o el SARS-CoV-2 pero perteneciente a un linaje diferente. El virus emplea la proteína dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) como receptor para su entrada en la célula diana. Los primeros casos de MERS fueron identificados en Arabia Saudita en 2012. El cuadro clínico típico consiste en fiebre, tos y disnea, con frecuente progresión a neumonía. Algunos casos, no obstante, pueden cursar de forma asintomática. También se describen síntomas gastrointestinales, como la diarrea. Las formas graves pueden presentar insuficiencia respiratoria que precise de ventilación mecánica. El MERS-CoV es un virus zoonótico que se transmite principalmente desde los dromedarios infectados al ser humano, si bien es posible la transmisión de persona a persona. La tasa de mortalidad es de aproximadamente el 35%, si bien esta cifra podría estar sobreestimada ya que los casos leves no son generalmente detectados por los sistemas de vigilancia epidemiológica. A Diciembre de 2020 se han diagnosticado más de 2.500 casos de MERS, la mayor parte de ellos en Arabia Saudí y otros países del Golfo Pérsico. También se han producido brotes nosocomiales a partir de casos importados en países como Corea del Sur.

## 1.3. Manifestaciones clínicas

### Periodo de incubación

El periodo de incubación de la COVID-19 ha sido estimado en una mediana de 5,1 días, si bien puede prolongarse hasta los 11-12 días (extremo supe-

rior del intervalo de confianza del 95%). Es importante destacar que las manifestaciones clínicas más graves, como la hipoxemia, suelen instaurarse una vez transcurrida una semana desde el inicio de los síntomas. El fallecimiento, por su parte, tiene lugar al cabo habitualmente de 2-8 semanas.

## Etiopatogenia

Desde un punto de vista conceptual se ha propuesto la sucesión de tres fases diferenciadas en el transcurso de la infección:

- **Primera fase** (replicación viral): abarcaría los 7 primeros días del proceso. Las manifestaciones clínicas pueden ser variadas, predominando los cuadros respiratorios con fiebre y tos, seguida de la clínica digestiva. Generalmente aún no existe una respuesta humoral detectable. La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR por sus siglas en inglés) en secreciones nasofaríngeas es positiva en la mayor parte de los casos.
- **Segunda fase** (afectación pulmonar): aparece a partir de la segunda semana de la enfermedad. En las pruebas de imagen pueden observarse infiltrados pulmonares uni o bilaterales. La RT-PCR puede ser positiva en muestras obtenidas en el tracto respiratorio inferior, y se hace detectable la respuesta de anticuerpos de clase IgM y/o IgG.
- **Tercera fase** (hiperinflamatoria): aparece a partir del día 10-15 desde el inicio de los síntomas, y es la de mayor gravedad. Se produce una reacción inflamatoria grave en el parénquima pulmonar tras la activación de la cascada de citoquinas pro-inflamatorias, entre las que destacan la interleucina (IL)-2, IL-6 e IL-7, el factor estimulante de colonias de granulocitos, la proteína inflamatoria de macrófagos 1- $\alpha$ , y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ . Existe elevación de la proteína C reactiva, la ferritina y el dímero-D. Algunos pacientes desarrollan una lesión endotelial difusa con fenómenos microtrombóticos y de neoangiogénesis, así como una forma similar a la linfocitosis hemofagocítica.

## Síntomas más frecuentes y complicaciones

En el conjunto de pacientes con diagnóstico confirmado que requieren ingreso hospitalario, las manifestaciones más frecuentes son la fiebre (70-80% de los casos aproximadamente), tos no productiva (60-70%), disnea (30-40%), odinofagia (20-30%), diarrea (15%), cefalea (10-15%) y vómitos (5-10%). Las alteraciones del gusto y del olfato (disgeusia o anosmia) se describen entre el 5% y el 65% de los pacientes según las series y constituyen en ocasiones el síntoma que aparece de forma más precoz.

Entre las complicaciones y alteraciones orgánicas más frecuentes a lo largo del curso de la COVID-19 destacan las siguientes:

- **Respiratorias:** síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), definido por la presencia de un cociente entre la presión arterial de  $O_2$  y la fracción inspirada de  $O_2$  ( $PaO_2/FiO_2$ )  $\leq 300$  asociado a infiltrados pulmonares bilaterales no justificados por sobrecarga hídrica (criterios de Berlín). El intervalo desde el inicio de los síntomas y el desarrollo del SDRA suele ser de 7-8 días. Se asocia a una elevada mortalidad.
- **Neurológicas:** alteración del nivel de conciencia, accidente cerebrovascular, ataxia, crisis comiciales, encefalitis o síndrome de Guillain-Barré.
- **Cardiológicas:** miocarditis o daño miocárdico agudo (con elevación de la troponina T) o arritmias (en cuya etiopatogenia pueden estar implicados algunos de los fármacos empleados en los primeros meses de la pandemia, como la hidroxicloroquina).
- **Hepáticos:** elevación de transaminasas (fundamentalmente de citolisis), ya sea por acción viral directa (el SARS-CoV-2 puede ser cultivado en hepatocitos), en el contexto del fracaso multiorgánico, o como con-



secuencia de la toxicidad hepática de ciertos fármacos empleados en el manejo de la COVID-19.

- **Dermatológicas:** más frecuentes en niños y adolescentes a lo largo de la primera ola pandémica, son de naturaleza muy variable: rash de predominio en tronco, erupciones urticariformes vesiculosas, o lesiones acro-cianóticas parcheadas en dedos de manos y pies similares a la perniois (sabañones).
- **Hematológicas:** los pacientes con formas graves tienen mayor incidencia de fenómenos trombóticos (ictus, isquemia coronaria, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar). También puede producirse coagulación intravascular diseminada.
- **Oftalmológicos:** ojo seco o conjuntivitis (hasta en el 5% de los casos).
- **Infecciosas:** la prevalencia de coinfección documentada microbiológicamente al ingreso es baja (5-10%). En la mayor parte de los casos se localiza en el tracto respiratorio, con predominio de *Streptococcus pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. La coinfección por el virus de la gripe ha sido descrita, pero no parece un fenómeno común. En pacientes con ingreso prolongado en UCI y ventilación mecánica invasiva es frecuente, en cambio, la sobreinfección en forma de neumonía nosocomial o, más rara vez, aspergilosis pulmonar invasiva (en particular si ha recibido corticoterapia sistémica).

En las series clínicas descritas inicialmente desde Wuhan, el 80% de los pacientes presentó una sintomatología leve o moderada (incluyendo casos de neumonía sin criterios de gravedad), el 14% desarrolló un curso clínico grave (disnea, taquipnea  $\geq 30$  rpm, saturación basal de  $O_2 \leq 93\%$ ,  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ , y/o infiltrados pulmonares en más de la mitad de los campos radiológicos), y aproximadamente el 6% exhibió un curso crítico (insuficiencia respiratoria refractaria, shock séptico o fracaso multiorgánico). En España, entre los primeros 18.609 casos notificados, un 43% de los pacientes requirió ingreso hospitalario y un 3,9% ingreso en UCI.

## Letalidad

La estimación de la tasa de letalidad está condicionada tanto por el tipo de población analizada (pacientes que requirieron ingreso hospitalario frente a los casos más leves manejados de forma ambulatoria) como por la capacidad de diagnóstico en individuos pauci o asintomáticos. La tasa de mortalidad en las series comunicadas inicialmente desde China osciló entre el 1,4% y el 11%. En dos amplias cohortes multicéntricas que incluyeron a unos 5.000 pacientes hospitalizados en España y en la ciudad de Nueva York durante la primavera de 2020 la mortalidad fue del 28% y del 21%, respectivamente. La mortalidad en pacientes con SRDA que precisan de ventilación mecánica supera el 40%.

En base al estudio de seroprevalencia poblacional llevado a cabo en España (ENE-COVID), la letalidad global a 1 de Junio ha sido estimada entre el 0,8% (si se emplea como numerador las muertes en pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19) y el 1,1% (si se emplea el exceso de muertes registrado en el Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria [MoMo]). La cifra de letalidad varía notablemente según el grupo de edad considerado, desde menos de 1 por 10.000 en pacientes de menos de 30 años hasta el 11,6% entre mayores de 80 años.

## Factores pronósticos

La gravedad de la infección por SARS-CoV-2 depende de diversos factores que todavía no han sido completamente caracterizados. En la práctica totalidad de las series publicadas se observa una mayor mortalidad en varones,

con una relación directamente proporcional a la edad, así como en pacientes con comorbilidades (particularmente cardiovascular y pulmonar), obesidad e inmunosupresión. Contrariamente a la hipótesis planteada en las primeras fases de la pandemia, la terapia previa o concomitante con inhibidores de la ECA o antagonistas de la angiotensina II no parece tener un impacto apreciable en la evolución. En cuanto a las manifestaciones clínicas iniciales, la presencia de disnea, fiebre, valores bajos de saturación basal de  $O_2$  o de  $PaO_2/FiO_2$ , o infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax se asocia a un peor pronóstico. Algunos estudios han sugerido que los pacientes que refieren alteraciones del gusto y del olfato (disgeusia y anosmia) podrían tener una mejor evolución. Dentro de los hallazgos de laboratorio, la elevación de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, ferritina o IL-6) o de daño endotelial (dímeros D) predicen un curso desfavorable, así como la linfopenia y la leucocitosis. Se ha descrito que la presencia de alteraciones genéticas o adquiridas en la respuesta inmune mediada por el interferón- $\gamma$  es más frecuente en pacientes con formas graves de COVID-19. Por último, la mayor carga viral en el momento del diagnóstico o a lo largo de la evolución también actúa como predictor de mala evolución (**Tabla 1**).

Factores demográficos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad avanzada</li> <li>• Sexo masculino</li> <li>• Grupo étnico no caucásico</li> </ul>
Comorbilidades
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia)</li> <li>• Obesidad</li> <li>• Patología cardíaca crónica (cardiopatía isquémica)</li> <li>• Patología respiratoria crónica (EPOC)</li> <li>• Enfermedad renal crónica, hemodiálisis</li> <li>• Cirrosis hepática</li> <li>• Deterioro cognitivo</li> <li>• Inmunodepresión (neoplasias activas, trasplante de órgano sólido)</li> </ul>
Factores clínicos y analíticos al diagnóstico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de disnea, fiebre o disminución del nivel de conciencia</li> <li>• Saturación basal de <math>O_2</math> o cociente <math>PaO_2/FiO_2</math> disminuidos</li> <li>• Infiltrados pulmonares bilaterales</li> <li>• Parámetros inflamatorios (PCR, IL-6, ferritina) elevados</li> <li>• Marcadores de daño endotelial (dímeros-D) elevados</li> <li>• Marcadores de coagulación intravascular diseminada (TTPa prolongado, trombocitopenia, disminución del fibrinógeno)</li> <li>• Linfopenia, leucocitosis, neutrofilia, cociente neutrófilos-linfocitos elevado</li> </ul>
Susceptibilidad inmunológica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutaciones en los genes <i>Toll-like receptor 3 (TLR3)</i> e <i>interferon regulatory factor 7 (IRF7)</i></li> <li>• Presencia de anticuerpos anti-interferón-<math>\gamma</math></li> </ul>
Factores relacionados con el virus
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor carga viral en tracto respiratorio (reflejado por Ct bajos en la RT-PCR)</li> <li>• Detección del ARN del SARS-CoV-2 en sangre</li> </ul>

**Tabla 1.** Factores pronósticos comúnmente asociados a una evolución desfavorable en pacientes con COVID-19.

## Pacientes asintomáticos

En un porcentaje muy variable y probablemente infraestimado de casos la infección por el SARS-CoV-2 transcurre de forma completamente asintomática. En los últimos informes emitidos por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) cerca del 45% de los casos de COVID-19 notificados a partir del mes de Mayo en España no presentaba síntomas. La infectividad de estos sujetos, no obstante, es probablemente comparable (o ligeramente menor) respecto a la de los sintomáticos, ya que la carga viral en el tracto respiratorio es similar en ambos grupos.

## Evolución clínica

El intervalo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación suele ser de 2 semanas en las formas leves, prolongándose hasta las 3-6 semanas en los casos de COVID-19 grave. Un porcentaje variable de pacientes (hasta el 30-40% en algunas series) puede referir la persistencia de síntomas durante meses, generalmente en forma de empeoramiento de la clase funcional, astenia, artralgias, alteraciones del sueño, dificultad para la concentración o anosmia. Estos síntomas persistentes parecen ser más frecuente en mujeres de edad media. Se han descrito el desarrollo tardío de disautonomía (palpitaciones), fenómenos autoinmunes (tiroiditis) o alopecia (efluvio telógeno). La patogenia y factores de riesgo de estas manifestaciones (en ocasiones conocidas como “síndrome post-COVID-19”) son en gran medida desconocidas.

Una minoría de pacientes puede desarrollar una **disfunción orgánica persistente**, cuya incidencia parece estar relacionada con la gravedad del cuadro inicial de COVID-19:

- Alteraciones en las pruebas de función pulmonar (particularmente con disminución en la capacidad de difusión de CO [DLCO]);
- Enfermedad tromboembólica venosa tardía (con incidencias reportadas del 2-3%);
- Arritmias, miocarditis y disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo;
- Deterioro persistente de la función renal.

## 1.4. Diagnóstico

- **Técnicas moleculares.** La prueba de referencia para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 se basa en la detección de ácidos nucleicos en secreciones nasofaríngeas. La técnica más empleada es la RT-PCR. Aunque no es un abordaje cuantitativo en sentido estricto, la RT-PCR puede estimar de forma indirecta la carga viral mediante el parámetro conocido como ciclo umbral (*cycle threshold* o Ct), que es el número mínimo de ciclos de replicación necesarios para que la prueba arroje un resultado positivo. El valor del Ct se relaciona de forma inversa con la cantidad de virus presente en el tracto respiratorio (a menor Ct, mayor carga viral). Posteriormente se ha incorporado otra técnica conocida como amplificación mediada por transcripción (TMA por sus siglas en inglés), que presenta la ventaja de reducir el tiempo necesario para la obtención del resultado respecto a la RT-PCR, si bien no permite estimar la carga viral. La especificidad de las técnicas moleculares es muy elevada (99,5%). La sensibilidad, en condiciones de toma adecuada de la muestra mediante una torunda en la pared posterior de la nasofaringe o *cavum*, es igualmente alta (superior al 95%). No obstante pueden producirse resultados falsamente negativos, particularmente si la infección ha progresado al tracto respiratorio inferior. Por ese motivo, en pacientes con neumonía y sospecha de

COVID-19 se puede mejorar la rentabilidad diagnóstica mediante la realización de las pruebas moleculares en muestras de esputo, aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar (si bien la obtención de estas últimas debe realizarse en condiciones de seguridad ante el riesgo de generación de aerosoles). Gracias a la elevada sensibilidad de las pruebas moleculares es posible detectar material genético del SARS-CoV-2 en las secreciones nasofaríngeas durante varias semanas tras la curación clínica (este periodo de excreción es mayor en pacientes inmunodeprimidos). Hay que tener en cuenta que la positividad de la RT-PCR o de la TMA tan sólo refleja la presencia de material genético viral, sin que necesariamente traduzca la existencia de virus viables con capacidad infectiva. La RT-PCR también puede realizarse en otras muestras biológicas, como sangre (su positividad se asocia a un peor pronóstico en pacientes con COVID-19 grave), saliva (algunos trabajos sugieren que la sensibilidad puede ser superior a la del frotis nasofaríngeo) o heces.

- **Test antigénicos.** Son métodos de diagnóstico rápido basados en la inmunocromatografía de flujo lateral que permiten la detección de proteínas virales en secreciones nasofaríngeas obtenidas mediante una torunda. La sensibilidad de los primeros test era significativamente menor respecto a las pruebas moleculares (50-70%), aunque con una especificidad comparable. Los test antigénicos de segunda generación, por el contrario, presentan una mayor sensibilidad (80-90% en términos globales), particularmente si se realizan durante los 5 primeros días desde el inicio de los síntomas (circunstancia en la que puede alcanzar el 94%) (Figura 2). La sensibilidad en individuos asintomáticos no está bien establecida, aunque es presumiblemente menor que la de las técnicas moleculares. La gran ventaja de los test antigénicos radica en la posibilidad de obtener el resultado de forma rápida (en torno a 15 minutos) y sin necesidad de equipamiento de laboratorio, circunstancias que facilitan su aplicación en casos no graves evaluados en Atención Primaria o para el estudio de brotes activos. No permiten estimar la carga viral.
- **Serología.** En la mayor parte de los pacientes con COVID-19 es posible detectar anticuerpos específicos frente al SARS-CoV-2 a partir de las primeras semanas desde el inicio de los síntomas. Por regla general la seroconversión de anticuerpos de clase IgM (3-7 días) es más precoz respecto los de clase IgG (10-14 días). Existen múltiples test comercializados que se basan en técnicas de ELISA, quimioluminiscencia (CLIA) o inmunocromatografía de flujo lateral (ésta última se puede realizar de forma rápida sobre una gota de sangre capilar), detectando anticuerpos dirigidos frente a diversos antígenos virales, como el dominio

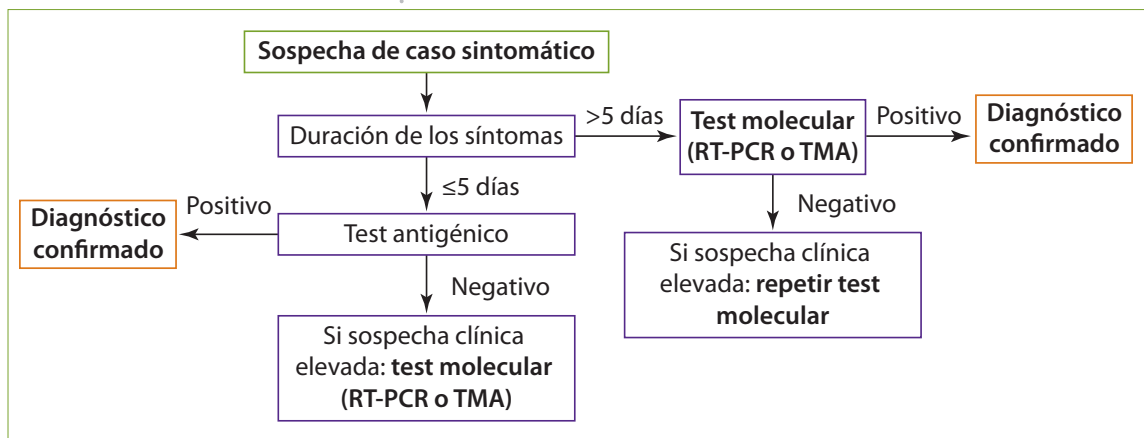


Figura 2. Estrategia diagnóstica con incorporación de técnicas moleculares y antigénicas en casos sintomáticos con sospecha de COVID-19

de unión al receptor de la proteína S (espícula) o la proteína N. Algunos de estos kits permiten analizar de forma individualizada la presencia de IgM y de IgG, mientras que otros detectan ambas clases de anticuerpos de forma conjunta. Existe cierta correlación entre el título de anticuerpos totales detectables mediante las técnicas serológicas y el de los anticuerpos neutralizantes (que son capaces de impedir la entrada del virus en las células y presentan, por tanto, un efecto protector). Por ese motivo, se considera que la presencia de IgG específica frente al SARS-CoV-2 en individuos asintomáticos, paucisintomáticos o con formas leves de COVID-19 se asocia a una baja infectividad. Es importante destacar que las técnicas serológicas no son útiles para el diagnóstico de pacientes con infección sintomática (ante la posibilidad de falsos negativos si se realizan antes de que haya tenido lugar la seroconversión). Tampoco sirven para establecer la cronología de la infección, puesto que la IgM puede persistir detectable durante varias semanas tras la primoinfección. La principal utilidad, por tanto, se circunscribe a la realización de estudios de seroprevalencia y como criterio diagnóstico de infección pasada.

## 1.5. Tratamiento

### Tratamientos antivirales

#### A. Remdesivir

El **remdesivir** es un análogo de la adenosina que inhibe de forma competitiva la ARN polimerasa de ciertos virus. Al ser incorporado como un falso nucleósido a la cadena de ARN induce la terminación prematura de su proceso de síntesis. Presenta actividad *in vitro* frente a un amplio espectro de virus ARN, como el virus Ébola, el virus Marburg, el MERS-coronavirus o el virus respiratorio sincitial. En algunos estudios el tratamiento con remdesivir ha demostrado disminuir de forma significativa respecto al placebo el tiempo hasta la mejoría clínica en pacientes con COVID-19 que requerían oxigenoterapia (media de 11 días frente a 15 días, respectivamente), así como la necesidad de ventilación mecánica invasiva (sin alcanzar en este caso la significación estadística). No se detectó, sin embargo, efecto sobre la mortalidad (ensayo clínico ACTT-1). Cabe destacar que el beneficio asociado al uso del remdesivir no fue extensivo a pacientes sin insuficiencia respiratoria o, en el extremo opuesto de gravedad, a aquellos que ya estaban recibiendo ventilación mecánica. Por otra parte, no se observó ningún beneficio aparente en términos de mortalidad o en la duración del ingreso hospitalario en otro ensayo multicéntrico patrocinado por la OMS (ensayo clínico SOLIDARITY).

El remdesivir se administra por vía intravenosa, con una dosis inicial de 200 mg seguida de 100 mg al día durante 5 días (se ha comprobado que prolongar el tratamiento hasta 10 días no se asocia a ningún beneficio aparente). La tolerancia en general es buena, destacando como reacción adversa el riesgo de hipotensión durante la infusión. En el momento actual la utilización de remdesivir está restringida a una serie de condiciones (**Tabla 2**).

#### B. Plasma de convaliente

La administración del plasma de pacientes recuperados de una infección previa (**plasma de convalientes**), y rico por tanto en anticuerpos dirigidos frente al patógeno, es una estrategia terapéutica empleada desde

- Adultos y adolescentes ( $\geq 12$  años y peso  $\geq 40$  Kg) con infección confirmada por SARS-CoV-2
- Necesidad de oxigenoterapia de bajo flujo (gafas nasales o mascarilla simple, con o sin reservorio)
- Intervalo máximo de 7 días desde el inicio de los síntomas
- Presencia de al menos 2 de los 3 siguientes criterios de gravedad:
  - Frecuencia respiratoria  $\geq 24$  rpm
  - Saturación de  $O_2$   $< 94\%$  respirando aire ambiente
  - Cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno ( $PaO_2/FIO_2$ )  $< 300$
- **Criterios de exclusión:**
  - Necesidad de ventilación mecánica (no invasiva o invasiva) o de ECMO
  - Enfermedad hepática grave: niveles de ALT o AST  $\geq 5$  veces el límite superior de la normalidad
  - Aclaramiento de creatinina  $< 30$  mL/min
  - Inestabilidad hemodinámica con necesidad de dos fármacos inotrópicos
  - Fracaso multiorgánico

**Tabla 2.** Criterios para el empleo de remdesivir establecidos por el Ministerio de Sanidad (Diciembre de 2020).

hace décadas a fin de inducir una inmunización pasiva a corto plazo frente a infecciones bacterianas y, particularmente, víricas. Recientemente se ha empleado con éxito en pacientes con infección por el virus Ébola, el MERS-coronavirus o el virus de la fiebre hemorrágica argentina. Varios ensayos clínicos han evaluado la administración de plasma de convalientes con títulos elevados de anticuerpos neutralizantes (dirigidos frente a la región RBD de la glucoproteína S del SARS-CoV-2 y capaces, en consecuencia, de impedir la entrada del virus en las células) en el contexto de la COVID-19. No se ha podido demostrar, hasta el momento, ningún beneficio asociado a esta intervención. El desarrollo de reacciones adversas infusionales (tales como anemia hemolítica o distrés respiratorio) constituye la toxicidad más característica, si bien la tolerancia en los ensayos clínicos ha sido por lo general aceptable.

#### C. Otras terapias sin eficacia clínica demostrada

A pesar de que otros agentes presentan cierta actividad *in vitro* frente al SARS-CoV-2, ninguno de ellos se ha revelado eficaz desde un punto de vista clínico en el tratamiento de la COVID-19. Es el caso del **lopinavir/ritonavir** (inhibidor de la proteasa), la **hidroxicloroquina** y el **interferón- $\beta$**  subcutáneo, cuya administración no redujo la mortalidad durante el ingreso, la necesidad de ventilación mecánica o la duración de la hospitalización (ensayo clínico SOLIDARITY).

En el momento actual se está evaluando la utilidad, entre otros abordajes, de los **cócteles de anticuerpos monoclonales**, así como del **favipiravir** (inhibidor de la ARN polimerasa).

### Tratamientos inmunomoduladores

#### A. Esteroides sistémicos

A fin de contrarrestar la disfunción multiorgánica vinculada al estado hiperinflamatorio inducido por el SARS-CoV-2, la terapia adyuvante con corticosteroides sistémicos en diversas pautas (ya sea a dosis bajas-medias o en forma de bolos a dosis elevadas) comenzó a generalizarse desde las primeras semanas de la pandemia. El uso de **dexametasona** (6 mg diarios durante 10 días) ha demostrado reducir de forma significativa la mortalidad a los 28 días en comparación con el tratamiento estándar en pacientes con COVID-19 e insuficiencia respiratoria (22,9% versus 25,7%, respectivamente), en particular en aquellos casos con más de 7 días de evolución desde el inicio

de los síntomas. También redujo la necesidad de ventilación mecánica invasiva. Esta intervención, por el contrario, no demostró ser útil en pacientes sin insuficiencia respiratoria ni requerimientos de oxigenoterapia (ensayo clínico RECOVERY). En el momento actual (Diciembre de 2020) el tratamiento con dexametasona a la dosis indicada es la única medida que ha permitido, en el contexto de un ensayo clínico controlado, reducir de forma estadísticamente significativa la mortalidad de pacientes con COVID-19.

## B. Fármacos dirigidos frente a la IL-6

El **tocilizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente al receptor de la IL-6 que puede ser administrado tanto por vía intravenosa como subcutánea. Entre sus indicaciones aprobadas figura el tratamiento de la artritis reumatoide, de la artritis idiopática juvenil y del síndrome de liberación de citoquinas en pacientes que reciben terapia con linfocitos CAR-T (*chimeric antigen receptor T-cell*). A partir de esta última experiencia, y considerando que la presencia de niveles elevados de IL-6 se asocia a un peor pronóstico en la COVID-19, una serie de ensayos clínicos ha investigado la utilidad del tocilizumab en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, insuficiencia respiratoria refractaria y marcadores inflamatorios elevados. Ninguno de estos estudios, en términos globales, ha demostrado una mejoría evidente asociada al empleo de tocilizumab en términos de mortalidad, progresión de la insuficiencia respiratoria o necesidad de ingreso en UCI y de ventilación mecánica invasiva. Estos resultados contrastan con los de varios estudios observacionales retrospectivos (y sujetos, por tanto, a diversos sesgos), en los que se observó un mejor pronóstico en los pacientes que fueron tratados con tocilizumab.

La pauta más habitualmente empleada en la COVID-19 es la de una única dosis intravenosa (8 mg/Kg), repetida en ocasiones al cabo de 12 horas. Entre sus efectos adversos figura el desarrollo de neutropenia (de carácter habitualmente transitorio), hipetrigliceridemia y perforación intestinal (está contraindicado en pacientes con diverticulitis complicada). También ha sido evaluada la utilidad de otros agentes dirigidos frente a la IL-6 o su receptor, como el **sarilumab** o el **siltuximab**, con resultados similares a los obtenidos con el tocilizumab.

## C. Inhibidores de las Janus quinasas

El **baricitinib** es un inhibidor selectivo de las Janus quinasas 1 y 2 (*Janus kinases* o JAK 1/2 por sus siglas en inglés) que se administra por vía oral

y que ha sido aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide. En base a estudios de inteligencia artificial se ha postulado que podría ejercer una actividad antiviral directa frente al SARS-CoV-2, al margen de su papel anti-inflamatorio. La asociación de remdesivir y baricitinib ha demostrado reducir el tiempo hasta la mejoría clínica en comparación con el remdesivir en monoterapia, particularmente en pacientes con necesidades de oxigenoterapia a alto flujo, ECMO o ventilación mecánica. No hubo diferencias entre ambos grupos en la mortalidad a los 28 días (ensayo clínico ACTT-2). También se ha evaluado la utilidad del **ruxolitinib** (otro inhibidor de la JAK 1/2) en otros ensayos clínicos de menor tamaño.

## D. Otros tratamientos inmunomoduladores

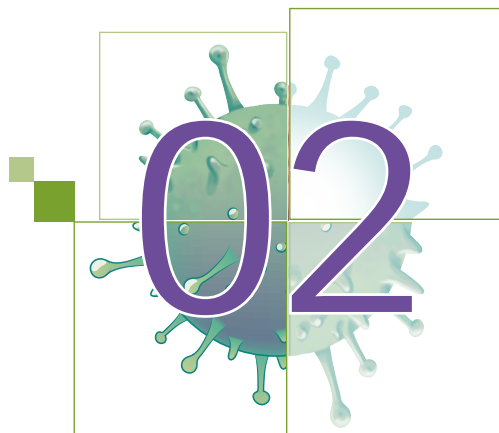
La **colchicina**, además de impedir la polimerización de los microtúbulos del citoesqueleto celular (alterando así la motilidad y la actividad de los neutrófilos), presenta un efecto inhibitorio sobre el inflamósoma NLRP1. El tratamiento con colchicina redujo el riesgo de deterioro clínico en comparación con placebo en pacientes con COVID-19. El desarrollo de diarrea constituyó el principal efecto adverso (ensayo clínico GRECCO-19).

La administración de **canakinumab**, anticuerpo monoclonal dirigido frente a la IL-1 $\beta$  (citoquina pro-inflamatoria), no se asoció a una mejoría en la supervivencia respecto al tratamiento estándar (ensayo clínico CAN-COVID).

## Otras medidas farmacológicas

Si bien la tasa de co-infección bacteriana documentada en el momento del ingreso en pacientes con COVID-19 no supera el 10% en la mayor parte de los estudios, se recomienda en términos generales el empleo de **antibioterapia empírica**, generalmente empleando una cefalosporina de 2ª o 3ª generación o una quinolona respiratoria (levofloxacino o moxifloxacino). Este régimen deberá ser adaptado en caso de que el paciente desarrolle una neumonía nosocomial durante el ingreso, ampliando la cobertura a *Pseudomonas aeruginosa* y, si procede, *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina.

Debido al riesgo trombótico anteriormente comentado, se debe administrar **tromboprofilaxis** con heparinas de bajo peso molecular en todos los pacientes que presente criterios de ingreso, y mantenerla tras el alta ante el riesgo de eventos tromboembólicos tardíos.



## 2.1. Epidemiología y mecanismos de transmisión del SARS-CoV-2

Ha transcurrido menos de un año desde que la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (China) notificara 27 casos de neumonía de etiología desconocida. Desde entonces, y una vez identificado el agente causante como un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae*, posteriormente denominado SARS-CoV-2, se han diagnosticado más de 76 millones de casos en todo el mundo, con 1.630.610 fallecimientos (datos actualizados a 16 de diciembre, 2020). La tendencia, tanto en lo relativo a número de casos como a muertes diarias, se mantiene ascendente (Figuras 1 y 2).

En España, el Ministerio de Sanidad, a través del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, ha notificado más de 1.760.000 casos y

48.401 fallecidos (cifra en revisión, con variaciones en función de la fuente consultada). Los datos sitúan a nuestro país como uno de los lugares más afectados por la pandemia en todo el mundo. A pesar de la dinámica diferenciada entre Comunidades Autónomas, el patrón global puede resumirse, hasta el momento, en dos grandes olas o picos de incidencia (Figura 3).

La primera de ellas, con un impacto asistencial sin precedentes durante las últimas semanas de marzo y el comienzo de abril, presentó un menor número de casos confirmados que la segunda ola (muy ligado a la reducida disponibilidad de test diagnósticos en la primera etapa), una duración también inferior, pero un máximo de fallecidos diarios superior (Figura 4).

La última (y más reciente) aproximación al impacto de la pandemia en España es la cuarta ronda del Estudio Nacional de sero-Epidemiología de la Infección por SARS-CoV-2 (ENE-COVID), con datos publicados el 15 de

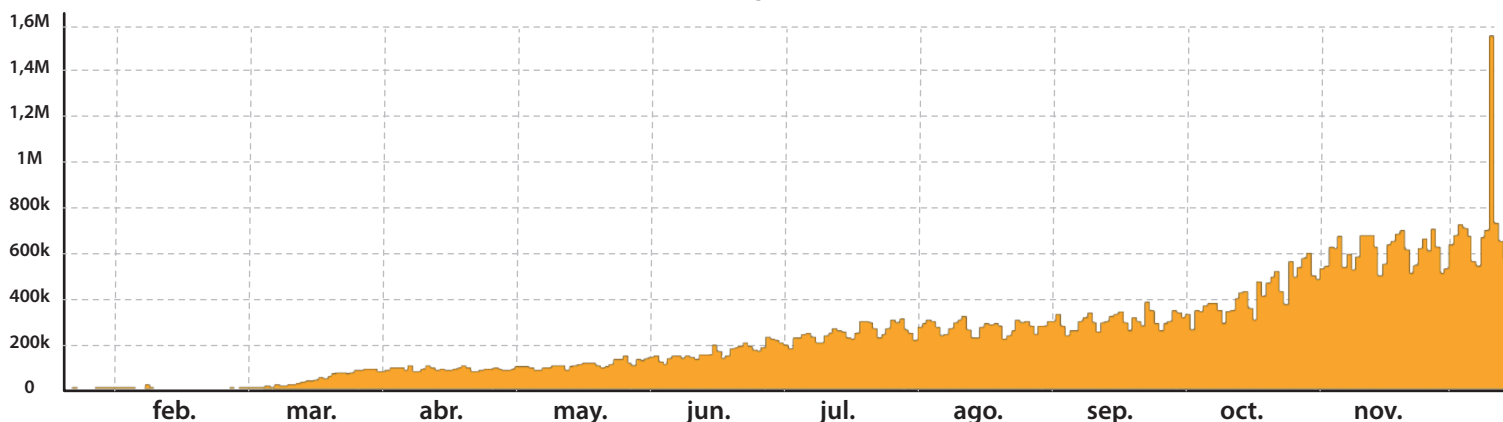


Figura 1. Casos nuevos diarios de infección por SARS-CoV-2 en todo el mundo (Fuente: Johns Hopkins Coronavirus Resource Center)

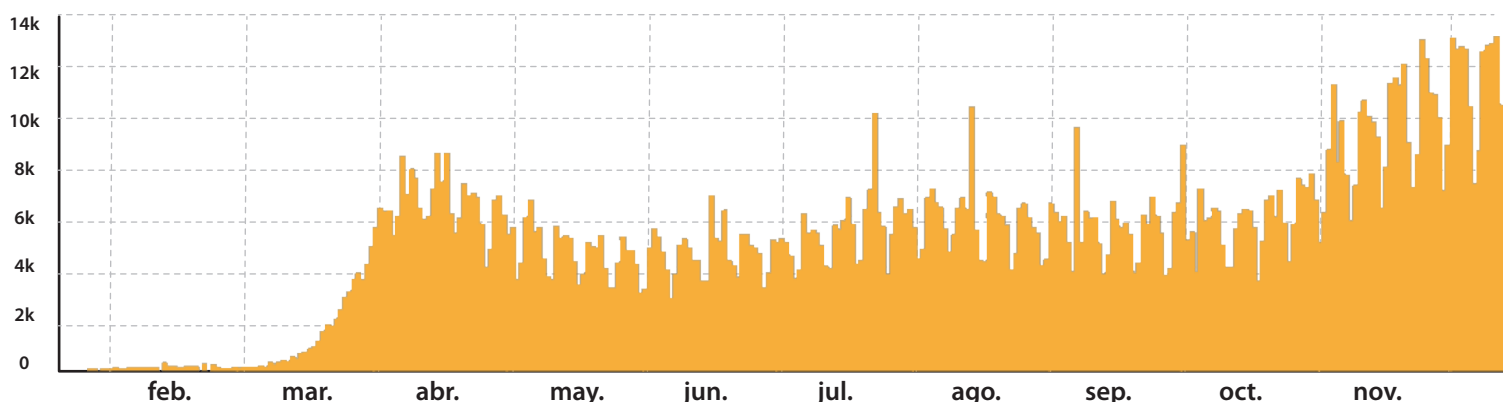


Figura 2. Muertes diarias por la COVID-19 en todo el mundo (Fuente: Johns Hopkins Coronavirus Resource Center)

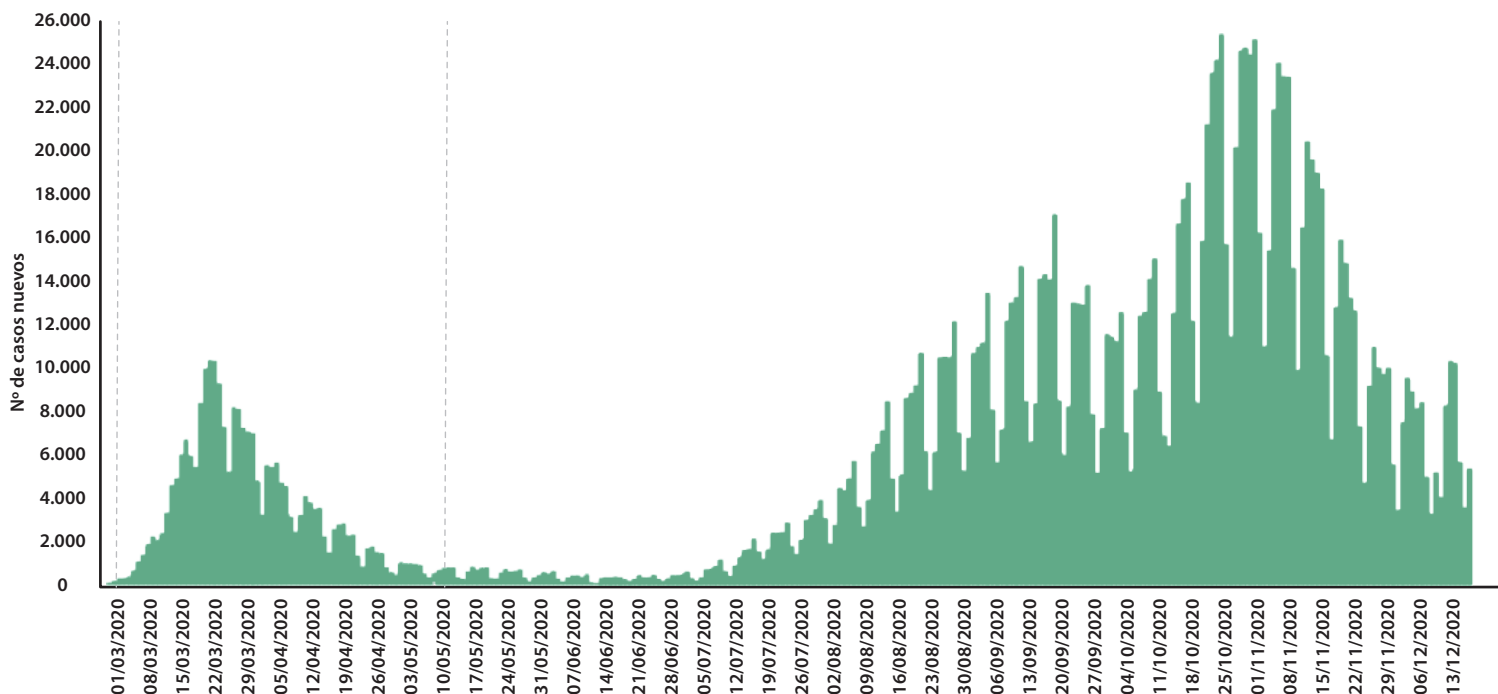


Figura 3. Casos diarios confirmados y sospechosos de COVID-19 en España (Fuente: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, Ministerio de Sanidad)

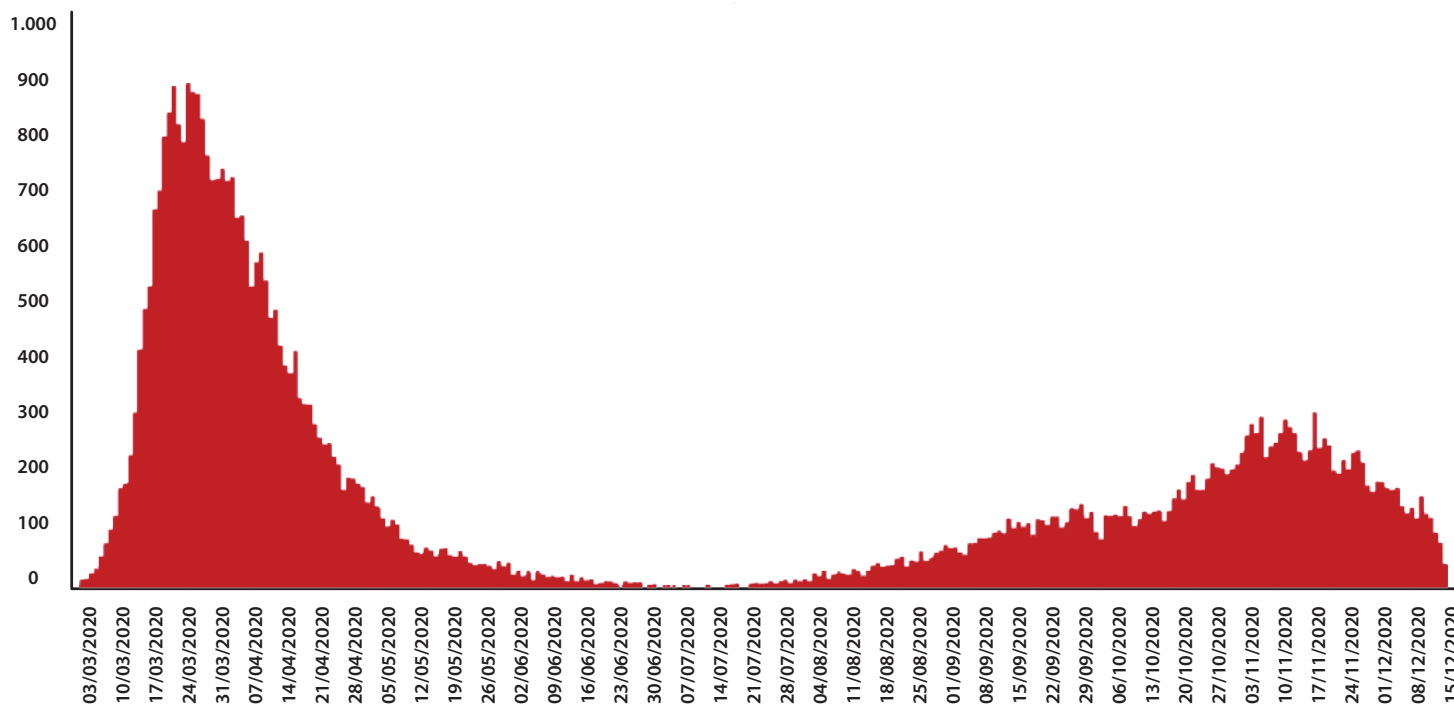


Figura 4. Número de fallecidos diarios por COVID-19 por fecha de defunción en España (Fuente: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, Ministerio de Sanidad)

diciembre de 2020, basados en muestras recogidas durante la segunda quincena de noviembre. La prevalencia global de anticuerpos IgG frente al SARS-CoV-2 desde el inicio del estudio se sitúa en un 9,9%, con algunas zonas del país superando el 15%. Pese a que estos datos demuestran el tremendo impacto de la enfermedad en España, están lejos de aproximarnos a la tan ansiada inmunidad de grupo. Por ello, además del comienzo de la vacunación (que veremos en el último epígrafe), es fundamental mantener y potenciar el resto de medidas preventivas.

Para adaptar estas medidas preventivas debemos conocer la cadena epidemiológica. Recuerda que en ella participan tres eslabones principales: la **fente de infección o reservorio** (medios que permiten la supervivencia del microorganismo a lo largo del tiempo), el **mecanismo de transmisión** (vehículo) y la **población susceptible** (personas que pueden contraer la enfermedad). Precisamente en uno de los eslabones, el mecanismo de transmisión, recaen gran parte de los hallazgos en las investigaciones sobre el SARS-CoV-2.



En el enfoque clásico, las emisiones respiratorias se clasifican en gotas ( $\geq 5$  micras) y aerosoles ( $< 5$  micras). Los aerosoles que se producen al respirar o hablar son en más de un 80-90% de tamaño muy pequeño ( $< 2,5 \mu\text{m}$ ). Para poder demostrar el papel de los aerosoles como mecanismo de transmisión del nuevo coronavirus, es preciso que se den las siguientes condiciones: 1. Que los aerosoles generados por personas con una infección activa por SARS-CoV-2 contengan virus viables; 2. Que los virus contenidos en los aerosoles estén en cantidad suficiente y demuestren su capacidad de generar infección; y 3. Que los tejidos diana a estos virus sean accesibles. Una vez confirmadas estas tres premisas, se han ampliado las vías de transmisión ya conocidas (gotas y contacto), pudiendo afirmar que **existen evidencias para considerar que los aerosoles son un mecanismo de transmisión del SARS-CoV-2**.

A la hora de traducir esta realidad en medidas de prevención y control, debemos conocer las situaciones que incrementan el riesgo de propagación del virus:

- Dependientes de la persona infectada y emisor: carga viral, concentración y tamaño de los aerosoles y tiempo de emisión.
- Relacionados con la persona susceptible (receptor): volumen de aire inhalado, tiempo de exposición, distancia del emisor, etc.
- Asociadas al medio: transmisión comunitaria, porcentaje de personas susceptibles, ventilación adecuada, etc.

Por ello, entre las situaciones de alto riesgo de transmisión por esta vía encontramos: emisor con un volumen de habla alto, número elevado de personas compartiendo un espacio, distancia interpersonal reducida o ambientes interiores sin ventilar. Cambiando el enfoque, las medidas preventivas que minimizan este mecanismo de transmisión son:

- **Uso de mascarillas:** siempre que estén sujetas a la normativa europea y española, garantizando eficiencia de filtración, ajuste a la fisionomía humana y respirabilidad.
- **Disminuir la emisión de aerosoles:** el silencio, en este caso, es una buena medida preventiva. En las situaciones en las que no llevemos mascarilla (por ejemplo, mientras estamos comiendo) debemos mantener un nivel de ruido bajo.
- **Aumentar la distancia física interpersonal y reducir el tiempo de contacto.**
- **Favorecer actividades en espacios exteriores,** sin olvidar que también se han producido contagios y brotes en reuniones de personas al aire libre.

- **Evitar espacios interiores y escasamente ventilados.** Entendemos por ventilación la renovación de aire interior con aire exterior. En caso de ser necesario acudir a un lugar con estas características deficientes, permanecer el menor tiempo posible.

La focalización en los aerosoles no debe hacernos olvidar la importancia de otras medidas preventivas, con especial relevancia de la higiene de manos frecuente.

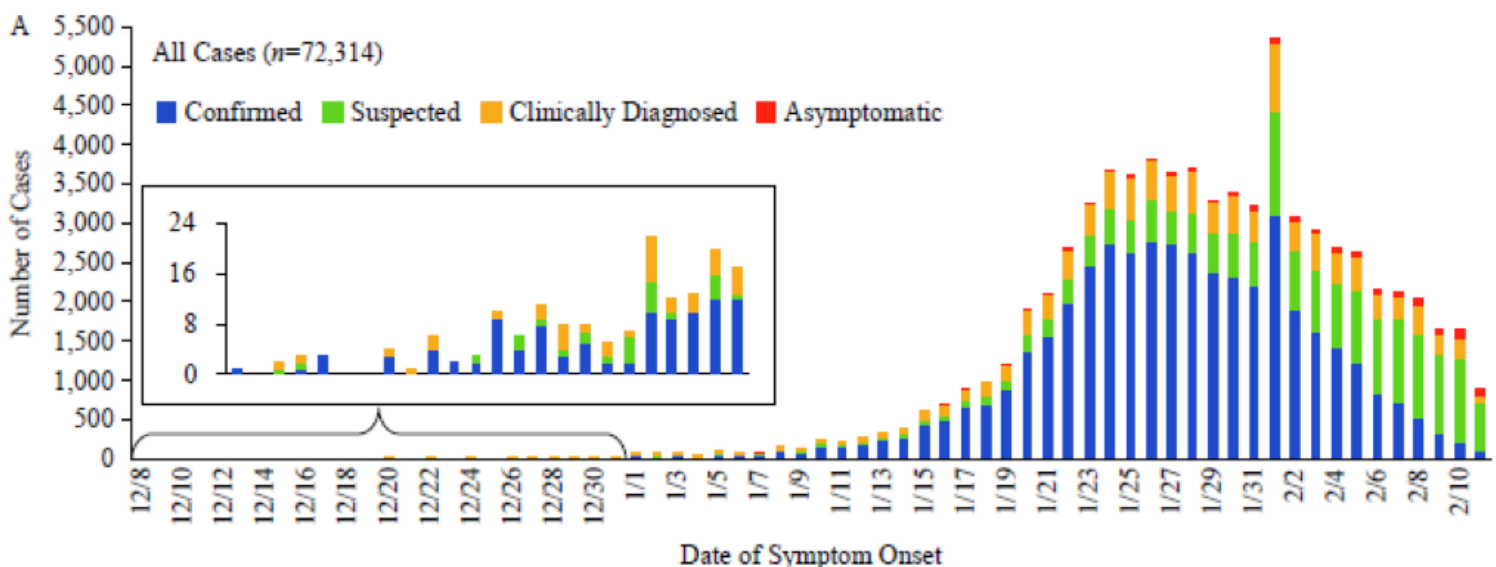
## 2.2. Fundamentos de Salud Pública: vigilancia epidemiológica y rastreo de contactos

En anteriores ocasiones hemos introducido los conceptos de epidemia, pandemia y brote epidémico. Todos ellos nacen de un **brote epidémico**, una situación localizada (como fueron los primeros casos de COVID-19 detectados en Wuhan, capital de la provincia china de Hubei), que se define como la existencia de un número de personas afectadas por una enfermedad determinada o con factores de riesgo específico, con una frecuencia superior a la esperada en condiciones normales, en un ámbito geográfico y en un periodo de tiempo determinados. El estudio de un brote va a permitir conocer sus causas, para evitar su difusión a través de medidas de prevención y control efectivas.

Comenzaremos, como es lógico, por saber si nos encontramos realmente ante un brote. Para ello, aplicamos un parámetro sencillo, denominado **Índice Epidémico (IE):**

$$\text{Índice Epidémico} = \frac{\text{Número de casos observados}}{\text{Número de casos esperados}}$$

Si este valor es superior a 1 (lo que se interpreta como que hemos tenido más casos de los que hubieran sido esperables), se confirma la existencia de un brote epidémico. El siguiente paso será continuar su estudio, describiendo la situación centrándose en las variables persona, lugar y tiempo y formulando una hipótesis causal. De esta manera, podremos construir una **curva epidémica (Figura 5)**.



La hipótesis sugerida a partir del estudio descriptivo deberá confirmarse por medio de un estudio analítico. Tendremos que demostrar que las personas que estuvieron expuestas a la fuente sospechosa tuvieron un riesgo de enfermar significativamente mayor que aquellas personas que no estuvieron expuestas. La verificación de la hipótesis permitirá establecer las medidas de prevención y control oportunas.

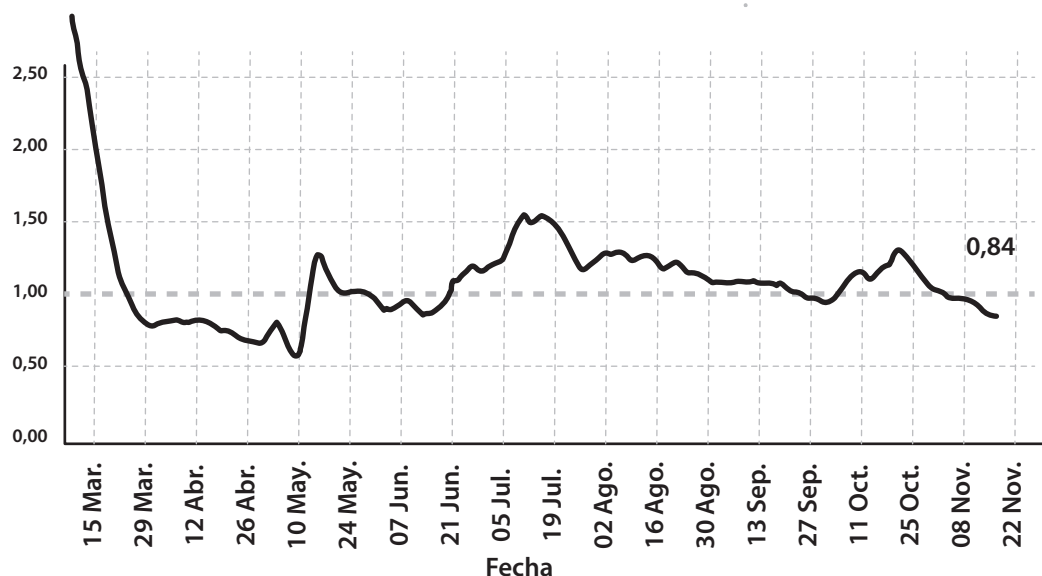
Finalmente, será importante estudiar la dinámica de la enfermedad, valorando si la situación está empeorando o controlándose. Un indicador interesante y ampliamente utilizado en esta pandemia por el virus SARS-CoV-2 es el **número básico de reproducción (R0)**, que se define como el promedio de casos secundarios producidos a partir de un caso.

$$\text{Número básico de reproducción (R0)} = \text{Contactos} \times \text{Probabilidad de infección} \times \text{Duración de la transmisión}$$

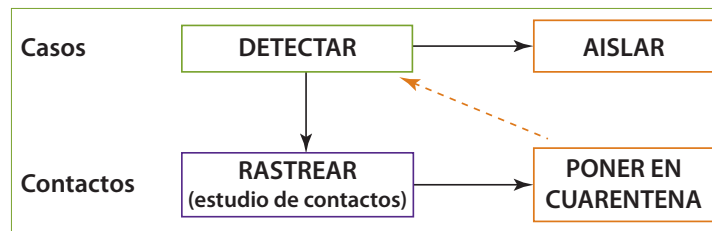
Un **R0 igual a 1**, se interpretará como que una persona infectada contagia solo a un expuesto. Por tanto, la transmisión de la enfermedad está estabilizada. **R0 > 1**: cada persona infectada contagia a más de un expuesto. El proceso infeccioso va a ir creciendo exponencialmente, por lo que no está controlada. **R0 < 1**: cada persona infectada contagia a menos de una persona expuesta. Indica que la infección tiende a desaparecer y está controlada. En la **figura 6** puede apreciarse la evolución del R0 en España desde el comienzo de la pandemia hasta finales del mes de noviembre.

Este breve repaso por el papel de la Vigilancia Epidemiológica en esta pandemia, tiene que concluir con uno de los términos más escuchados en los últimos meses: el rastreo. Desde el punto de vista técnico, denominamos **rastreo de contactos** al proceso de identificar, evaluar y gestionar a las personas que han estado expuestas a una enfermedad para prevenir la transmisión de futuras enfermedades. El objetivo perseguido a través de esta estrategia es asegurar que el número de casos nuevos generados por cada caso confirmado se mantiene por debajo de 1. A nivel comunitario, consideraremos **contacto estrecho** a cualquier persona que haya estado en el mismo lugar que un caso, a una **distancia menor de 2 metros y durante más de 15 minutos**.

El esquema general de trabajo con casos y contactos se refleja en la **figura 7**.



**Figura 6.** Número básico de reproducción (R0) en España desde el comienzo de la pandemia (marzo, 2020).



**Figura 7.** Marco conceptual general de trabajo con casos y contactos (Fuente: Organización Mundial de la Salud).

Para la implementación de un sistema de rastreo efectivo, se deberá involucrar a la población y contar con apoyo público, planificar según el contexto local y cultural, disponer de una importante fuerza laboral de rastreadores y supervisores capacitados, con suficiente soporte logístico y sistemas informáticos que permitan recopilar y analizar datos en tiempo real. Una de las herramientas digitales empleadas en España es la app **Radar COVID**, que consiste en un sistema de notificaciones de exposición que tiene como objetivo avisar a los usuarios cuando han estado expuestos a otro usuario de la aplicación que ha sido diagnosticado de COVID-19 y ha introducido un código facilitado por las autoridades sanitarias de su comunidad autónoma. Como es lógico, a través de Bluetooth no se podrá determinar la exposición concreta de una persona (que varía, por ejemplo, en función de si llevaba o no mascarilla), por lo que la valoración final del nivel de riesgo relativo a la alerta deberá ser cuantificada por los responsables del sistema sanitario.

### 2.3. Vacunas frente al SARS-CoV-2

La imagen de la primera persona que recibió una dosis de la vacuna frente al coronavirus en el Reino Unido ha dado la vuelta al mundo. Además del reto sin precedentes que supone su desarrollo y administración a nivel mundial, surgen dudas relativas a la estrategia y los plazos en los diferentes países.

La Unión Europea continúa las negociaciones con diferentes organismos y empresas farmacéuticas. De completarse, estarán asegurados 1.400 millones de dosis de vacuna, accediendo todos los Estados miembros al mismo tiempo y en una cantidad proporcional a su población. De entre los 250 proyectos diferentes en activo, la **tabla 1** muestra las características de las 3 vacunas con un calendario de aprobación previsto antes de finalizar 2020.

Antes de administrar la vacuna a cualquier ciudadano europeo, deberá ser autorizada por la Comisión Europea, con la asesoría del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), garantizando los máximos estándares de calidad y seguridad. Esta autorización es idéntica y válida para todos los países de la Unión Europea.

El objetivo general de la **Estrategia de Vacunación COVID-19 en España**, como recoge el documento de líneas maestras, es reducir la morbilidad y la mortalidad causada por esta enfermedad mediante la vacunación frente a COVID-19, en un contexto de disponibilidad progresiva de dosis, y protegiendo a los grupos más vulnerables. Las actuaciones están basa-



	Oxford/Astra-Zeneca	BioN-Tech/Pfizer	Moderna
Mecanismo de acción	Adenovirus de chimpancé no replicativo que vehiculiza la proteína S <b>Vacuna con virus no replicativos</b>	ARNm que codifica la preteína S encapsulada en nanopartículas lipídicas <b>Vacuna ARNm</b>	ARNm que codifica la proteína S Encapsulada en partículas lipídicas <b>Vacuna ARNm</b>
Termoestabilidad	2 - 8 °C	- 70 °C	- 20 °C
Tamaño muestral ensayos	9.000 participantes	44.000 participantes	33.000 participantes
Efectividad	70 % (pendiente de nuevos datos)	95 %	94,5 % (pendiente de nuevos datos)
Precio	3 euros / dosis	15 euros / dosis	21 euros / dosis

**Tabla 1.** Resumen de las características de 3 de las vacunas con acuerdo o negociación avanzada con la Unión Europea

das en las recomendaciones del Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19 y la Ponencia de Vacunas, y será coordinada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS).

Para alcanzar los fines comentados, se han establecido tres etapas (ligadas a la disponibilidad de vacunas en cada momento):

- **Primera etapa:** suministro limitado de dosis.
- **Segunda etapa:** incremento progresivo de dosis y de personas vacunadas.
- **Tercera etapa:** las vacunas disponibles cubrirán a todos los grupos prioritarios.

Por el momento, se han definido los grupos a vacunar en la primera etapa, basándose en criterios como el riesgo de morbilidad grave y mortalidad o el

impacto socioeconómico y de transmisión: 1) Residentes y personal sanitario y sociosanitario en residencias de personas mayores y con discapacidad; 2) Personal sanitario de primera línea; 3) Otro personal sanitario y sociosanitario y 4) Personas con discapacidad que requieren intensas medidas de apoyo para desarrollar su vida (grandes dependientes no institucionalizados).

Por último, y añadido a las garantías de seguridad presentes en todas las fases de investigación de la vacuna, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) analizará de forma continua las notificaciones de sospecha de reacciones adversas realizadas tanto por los profesionales sanitarios como por los propios ciudadanos vacunados, compartiendo información con el resto de agencias europeas y con la OMS.

## Bibliografía

- Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. COVID-19 *Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University*.
- Resumen ejecutivo del Estudio Nacional de sero-Epidemiología de la Infección por SARS-CoV-2 en España (ENE-Covid), 4ª ola. Centro Nacional de Epidemiología.
- Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias.
- Documento técnico. Evaluación del riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 mediante aerosoles. Medidas de prevención y recomendaciones. Ministerio de Sanidad.
- Localización y manejo de contactos COVID-19 “*Contact tracing*”. Organización Mundial de la Salud.
- Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19, actualizado a 12 de noviembre de 2020. Ministerio de Sanidad.
- The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19)*. *China CDC Weekly*.
- Estrategia de vacunación COVID-19 en España. Líneas maestras, actualizado a 23 de noviembre de 2020. Ministerio de Sanidad.